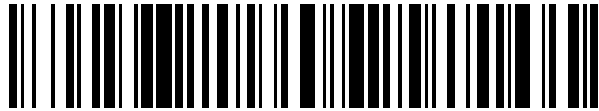


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 874**

21 Número de solicitud: 201600158

51 Int. Cl.:

**A61B 5/02** (2006.01)  
**G01W 1/02** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**29.02.2016**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**29.09.2017**

56 Se remite a la solicitud internacional:

**PCT/ES2017/070004**

71 Solicitantes:

**FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN  
BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA  
PRINCESA (51.0%)  
Diego de León 62 Fundación del Hospital de la  
Princesa (1 planta)  
28006 Madrid ES y  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
(49.0%)**

72 Inventor/es:

**GAGO VEIGA, Ana Beatriz ;  
SOBRADO SANZ, Mónica ;  
VIVANCOS MORA José Aurelio ;  
PAGÁN ÓRTIZ, Josué ;  
DE ORBE IZQUIERDO, María Irene y  
AYALA RODRIGO, José Luis**

54 Título: **Método para determinar el nivel de activación del sistema trigémino-vascular**

57 Resumen:

La presente invención describe un método para determinar en tiempo real el nivel de activación del sistema trigémino-vascular. En particular, dicha invención puede ser de aplicación en el campo de los dispositivos médicos capaces de determinar el índice de activación del sistema trigémino-vascular basándose principalmente en el uso de señales biomédicas de carácter hemodinámico.

En el método se establecen criterios de objetivación de dicho nivel y se presenta como resultado de la aplicación de técnicas de modelado y fusión de datos. El método se basa además en otro tipo de señales, como las ambientales, para la mejora estadística en tiempo real del nivel determinado.

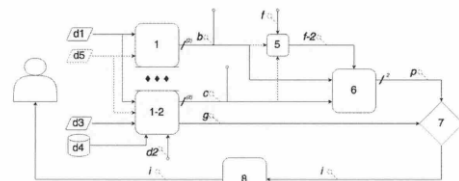


Figura 2

## DESCRIPCIÓN

Método para determinar el nivel de activación del sistema trigémino-vascular.

### 5 Sector de la técnica

La presente invención se encuadra principalmente en el campo de los dispositivos médicos. En particular, se centra en los sistemas de modelado y predicción aplicado a enfermedades neurológicas y, más concretamente, a la predicción de la crisis de migraña con el objetivo de llegar a ser más eficaces en la reducción del dolor con los tratamientos farmacológicos.

### Estado de la técnica

La migraña es un tipo de cefalea que se caracteriza por un dolor con una serie de características definidas por: su duración entre 4 y 72 horas, una intensidad moderada-grave, empeoramiento con el ejercicio, pulsátil, que interrumpe la actividad del paciente y que se suele acompañar de síntomas como náuseas, vómitos, fotofobia y/o sonofobia. Las migrañas constituyen, en nuestros días, un problema muy importante de salud pública por su alta prevalencia que conlleva una carga importante para los pacientes, la familia y la sociedad. Las migrañas se consideran una de las patologías más incapacitantes, con consecuencias importantes sobre las actividades sociales y laborales (absentismo y pérdida de productividad laboral) y, por ende, con un elevado coste socioeconómico (*Linde M, Rastenyte D, Ruiz de la Torre E, et al. The cost of headache disorders in Europe: The Eurolight project. European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2012; 19(5):703-711*)...

En el tratamiento del dolor de migraña se sabe que un tratamiento precoz es mucho más eficaz, ya que una vez que se produce la sensibilización central del trigémino, dentro del ciclo del dolor, frenar éste es mucho más complicado. Así, el objetivo fundamental en la práctica clínica es tratar el dolor antes de que tenga lugar esta sensibilización central. Consecuentemente se recomienda al paciente que tome los analgésicos en cuanto comience el dolor con el fin de parar la crisis de migraña, ya que si la medicación se toma demasiado tarde, no suele ser eficaz.

Trabajos publicados demuestran que el antagonista dopaminérgico, domperidona (*Waelkens J Dopamine blockade with domperidone: Bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding stud. Cephalalgia. 1984; 4(2):85-90*), y el triptán, naratriptán (*Luciani R, Carter D, Mannix L, Hemphill M, Diamond M, Cady R. Prevention of migraine during prodrome with naratriptan, Cephalalgia. 2000; 20(2):122-126*), fármacos utilizados en la fase aguda, pueden llegar a eliminar el dolor cuando se administran temprano, en los prodromos. La predicción basada en síntomas prodrómicos por el propio paciente puede tener una serie de limitaciones, ya que los síntomas prodrómicos presentan un horizonte temporal variable, es decir, el paciente no sabe exactamente cuándo va a ocurrir el dolor, los síntomas son muy inespecíficos (cambios del carácter, del apetito, del ritmo del sueño, etc.), pueden ocurrirle en cualquier otra situación y son muy poco precisos (*Becker W. The premonitory phase of migraine and migraine management. Cephalalgia. 2013; 33(13):1117-1121; Rossi P, Ambrosini A, Buzzi MG. Prodromes and predictors of migraine attack Funct Neurol. 2005; 20(4):185-191; Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. Premonitory symptoms in migraine. An electronic diary study Neurology. 2003; 60(6):935-940*). De esta manera, podríamos ser menos eficaces a la hora de reducir el dolor o bien decidir tomar un medicamento cuando no vaya a ocurrir una migraña.

Por esta razón, sabiendo de manera objetiva cuando el paciente va a tener el dolor antes de que lo sufra (predicción), será posible no solo dar un tratamiento precoz sino también más dirigido; al conocer cuándo podrá ocurrir el dolor y, conocido el mecanismo de acción del fármaco, se puede seleccionar el tratamiento más conveniente para el

5

paciente, pues conociendo cuándo ocurrirá el dolor, se puede observar el mecanismo de acción del fármaco y plantear que tratamiento es más conveniente. El método propuesto en la presente invención permite predecir el dolor del paciente y ser más eficaz en el tratamiento.

10

Es noto en el estado de la técnica, la implicación del sistema nervioso autónomo (SNA) en la migraña, demostrando que existe una disfunción disautonómica, la cual, se evidencia como una alteración de las variables controladas por el mismo en el paciente migrañoso y que éste está implicado tanto en la génesis como en la persistencia de la migraña.

Todavía hay muchas incógnitas sobre la naturaleza de dicha disautonomía del paciente migrañoso, en particular se desconoce si es la causa o consecuencia de la misma, considerándola simplemente como un epifenómeno. Los estudios clínicos que evalúan la función autonómica en pacientes con migraña han mostrado resultados discordantes

15

20

25

(Gass JJ, Glaros AG. *Autonomic dysregulation in headache patients. Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2013; 38(4):257-263; Mosek A, Novak V, Opfer-Gehrking TL, Swanson JW, Low PA. *Autonomic dysfunction in migraineurs. Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 1999;39(2):108-117; Sanya E, Brown C, Wilmowsky C, Neundorfer B, Hilz M. *Impairment of parasympathetic baroreflex responses in migraine patients. Acta Neurol Scand.* 2005; 111(2): 102-107 y Benjelloun H, Birouk N, Slaoui I, et al. *Autonomic profile of patients with migraine. Neurophysiol Clin.* 2005; 35(4):127-134.), los cuales describen una hipofunción e hiperfunción tanto del sistema simpático como del parasimpático.

Sólo algunos estudios han evaluado los cambios que hay entre la situación basal y el periodo sintomático en el paciente migrañoso, entre los cuáles destacamos Duru M, Melek I, Seyfeli E, et al. *QTc dispersion and p-wave dispersion during migraine attacks. Cephalalgia.* 2006; 26(6). 672-677, que demuestra la asociación en la crisis de migraña con un incremento en intervalo QTc de la señal de electrocardiograma y dispersión de la onda P frente a periodos asintomáticos, destacando también los estudios de

Ordás CM, Cuadrado ML, Rodríguez-Cambrón AB, Casas-Limón J, del Prado N, Porta-Etessam J. *Increase in body temperatura during migraine attacks. Pain Medicine.* 2013; 14(8):1260-1264 y Porta-Etessam J, Cuadrado ML, Rodriguez-Gomez O, Valencia C, Garcia-Placek S. *Hypothermia during migraine attacks. Cephalalgia.* 2010; 30(11):1406-1407., donde describen un caso de un paciente con hipotermia y otro con hipertermia durante el periodo de dolor. En un estudio del Dr. Seçil (Seçil Y, Ünde C, Beckmann YY, Bozkaya YT, Ozerkan F. Başoğlu M. *Blood pressure changes in migraine patients before, during and after migraine attacks. Pain practice.* 2010; 10(3):222-227) se observó una tendencia a una hipotensión diastólica. En relación al estado de la técnica relativo a los cambios que ocurren a nivel electroencefalográfico destacan los trabajos de Bjork (Bjork M, Sand T. *Quantitative EEG power and asymmetry increase 36 h before a migraine attack. Cephalalgia.* 2008; 28(9):960-968) que demuestran una actividad más lenta y asimétrica previa al inicio del dolor en relación también con la duración de la crisis y la intensidad.

35

40

45

50

No obstante, ninguno de estos estudios presentan los resultados para una monitorización ambulatoria continua en tiempo real durante el periodo previo, la fase de migraña y el periodo posterior, ni aplican algoritmos de predicción del dolor.

Mientras que la solicitud de patente WO03063684 (*Geatz M. Roiger R.*) propone el uso de un sistema y una metodología para la predicción de síntomas a través de variables fisiológicas con aplicación a enfermedades de distinta índole, una de ellas es la migraña.

- 5 Sin embargo, la metodología propuesta es de alto nivel de abstracción, no motivando técnicamente la selección de variables a una determinada patología.

Otras solicitudes de patentes también describen, pero de manera más detallada, sistemas de control en lazo cerrado con aplicación, en este caso, a la enfermedad de diabetes (ES2334733) y epilepsia (US2011270095). Sin embargo, ninguna de éstas propone técnicas adaptativas frente a pérdidas de datos para hacer un sistema robusto.

La solicitud TW201023087 menciona el uso de redes de sensores para predicción, al margen de no especificar la aplicación industrial, las reivindicaciones están basadas en el consumo eficiente y en el manejo de la adquisición de datos a través del conocimiento del estado de la predicción

Por otro lado, la patente US8123683, el cual hace referencia a cefaleas en general, tiene como objetivo la detección del tipo de cefalea producida; ello lo consiguen a través del agrupamiento de distintos desencadenantes que puede indicar el paciente al sistema.

No obstante, dicho documento sólo reivindica la clasificación de la crisis y no su predicción.

En el ámbito industrial se han desarrollado varias aplicaciones móviles que sirven como calendario y clasificadores de migraña (*Migraine Buddy*, *My Migraine Triggers™* y *My Migraines*), no obstante, ninguna de éstas se utiliza para predecir crisis en tiempo real, y no realizan monitorización ambulatoria de variables biométricas.

En conclusión, ninguno de estos documentos propone:

1. Un método de predicción de crisis de migraña a través de la monitorización ambulatoria no invasiva de variables biométricas y el registro de variables ambientales.

2. Una metodología de predicción detallada y una selección de las variables a monitorizar, justificada, basada en la literatura médica.

3. Un método robusto frente a pérdidas parciales o totales de datos y saturación de sensores, mediante el Sistema de Selección de Modelo Dependiente de los Sensores (SDMS<sup>2</sup>).

4. La combinación lineal de modelos de migrañas a través de la selección de varios modelos entrenados para cada paciente.

5. Un sistema que implementa un módulo jerárquico de selección de modelos para cada paciente dependiente de la disponibilidad de sensores.

Un sistema que implementa un módulo experto de mejora de la predicción para la eliminación de detecciones espurias que pudiesen ser consideradas como falsos positivos.

Resultados preliminares realizados por los autores de la presente invención, confirman las siguientes ventajas tecnológicas:

1. Predicción de la patología neurológica de migraña a través de variables controladas por el sistema nervioso autónomo de manera no intrusiva.
- 5 2. Consecución de horizontes temporales de predicción dentro del lapso de actuación de los medicamentos contra el dolor de migraña para hacer eficaz la toma de éste.
3. Definición de un sistema robusto frente a pérdidas y caídas de datos en grado de mantener cierto horizonte de predicción.
- 10 4. Creación de una predicción consecuencia de la combinación lineal del resultado de varios modelos con el fin de reducir la variabilidad de las predicciones y proporcionar fiabilidad al mismo.
- 15 5. Uso de un módulo experto de mejora de la predicción capaz de eliminar, prácticamente, la totalidad la predicción de falsas alarmas.

### **Explicación detallada de la invención**

20 La invención tiene por objeto predecir las crisis de migraña en tiempo real a través de un método de predicción robusto y adaptativo frente a pérdidas de datos y/o sensores, que hace uso de una monitorización ambulatoria no invasiva de variables biométricas del paciente y variables ambientales. Para ello, se define, adaptado a cada paciente, un sistema jerárquico de modelos de predicción según el conjunto de sensores disponibles en cada momento.

25 La invención se compone de un melado para la predicción de las migrañas en tiempo real.

30 El método, se estructura en tres fases (Adquisición de datos, Entrenamiento y validación de los modelos de migraría y Predicción en tiempo real) que se subdividen a su vez en distintos módulos.

35 En la etapa de Adquisición de datos se registran las variables biométricas (d1), ambientales (d5), la sensación subjetiva de dolor del paciente durante la migraña (d2), información de la actividad del paciente que pueda afectar los episodios de migraña (d3) y datos clínicos del paciente (d4). El conjunto de estos datos son transmitidos, desde los equipos de monitorización a servidores cloud. Dichos equipos de monitorización de variables biométricas de bajo coste tienen baterías de duración limitada: no obstante, cuentan con la capacidad de procesamiento suficiente para que, siendo conscientes del estado de la predicción, sean capaces de decidir cuándo detener temporalmente la monitorización ambulatoria y reducir así el consumo de sus baterías.

40 La etapa de Entrenamiento y Validación de los modelos se lleva a cabo en servidores, que son equipos externos con grandes capacidades de cómputo. Los datos (d1 y d2) son utilizados, en primera instancia, para la creación de modelos de migraña personalizados para cada paciente que serán utilizados en tiempo real en la tercera etapa, para la predicción de las crisis de migraña. En esta última etapa, la Predicción en tiempo real de la crisis de migraña, se realiza en un lazo recursivo a partir de los datos de entrada (d1, d3-d5). La predicción basada en datos ambientales (d5), de actividad (d3) y clínicos (d4),  
50 será utilizada en el módulo del sistema decisor (7).

A continuación se describen los pasos a seguir en cada etapa y la forma en la que interviene cada módulo.

**A) Adquisición de datos**

El método de predicción de crisis de migraña que se presenta en la invención, implica el uso de los siguientes datos multifuente:

5

- 10 • Datos biométricos de los pacientes (d1): señales hemodinámicas y actividad eléctrica cerebral. Los datos biométricos de los pacientes son recogidos a través de un dispositivo de bajo coste de monitorización inalámbrica de cuerpo humano (WBSN, por las siglas en inglés de Wireless Body Sensor Network). Dicho dispositivo es no invasivo y recoge las siguientes variables: mediante electrodos superficiales, el electrocardiograma ECG y la actividad electrodérmica o respuesta galvánica de la piel (EDA o GSR, h1); la temperatura superficial de la piel (h2), a través de un termistor; la saturación de oxígeno en sangre (SpO2, h3) y la curva de fotopleletismografía (PPG, h4) mediante un sensor infrarrojo por reflexión. Las variables secundarias usadas como entradas al sistema son obtenidas en el módulo de preprocesado de la señal (1). El ritmo cardiaco (HR, hs1) se calcula a partir de la señal de ECG. De igual modo se obtiene el tiempo de tránsito de pulso (PTT, hs2) a través de la combinación de las variables de ECG y PPG. La actividad eléctrica cerebral o electroencefalografía (EEG, h5) se mide a nivel occipital. A partir de ella se cuantifican las bandas de potencia de las ondas cerebrales (qEEG, hs3). La elección de estas variables se hace acorde a su alteración por parte del sistema nervioso autónomo, mencionado anteriormente.
- 25 • Datos climatológicos del área geográfica en la que se encuentra el paciente y datos ambientales locales (d5): los datos climatológicos del área geográfica son recogidos de un servicio meteorológico estatal, y son: temperatura (a1), humedad relativa (a2), presión atmosférica (a3) y precipitaciones (a4). Las mediciones locales se realizan a través de una estación meteorológica siempre cerca del paciente conectada a un teléfono móvil, e incluyen: temperatura de la sala (a11), humedad relativa (a12), presión (a13), luminosidad (a14) y nivel de presión sonora (a15).
- 35 • Sensación subjetiva de dolor del paciente en cada episodio de migraña (d2): el paciente indica en la aplicación de recogida de datos en dispositivo móvil inteligente el inicio y el final del dolor, así como los síntomas prodrómicos y/o auras que pueda sufrir. También se registra la evolución subjetiva del dolor como incrementos y decrementos relativos de dolor, dibujando una curva que refleja los niveles de intensidad de dolor que siente el paciente en distintos momentos de la migraña.
- 40 • La información relativa a la actividad del paciente (d3) y que pueda ser relevante para el estudio de la migraña va a jugar un papel importante en el método. La información es recogida en una aplicación que corre sobre un teléfono móvil inteligente, y hace referencia a la ingesta de alimentos (tipo: lácteos, frutas, alcohol, etc.), actividad física o mental, estado de ánimo, ingesta de medicamentos o sensaciones subjetivas como son los síntomas prodrómicos o las auras.
- 45 • La información clínica del paciente (d4) también se tiene en cuenta. El sexo, la edad, enfermedades relacionadas o medicación recetada puede ser información relevante en el proceso de predicción. Esta información sensible es anónima y se recoge al comienzo del estudio.

50

**a) Módulos de preprocesamiento de la señal (1, 1-2 y 2)**

Los datos recogidos por los sistemas de monitorización inalámbrica pueden sufrir pérdidas por el cese de la comunicación inalámbrica o por caídas de sensores. Para

reparar las pérdidas de señal en estos intervalos de tiempo se aplican técnicas de regeneración de señal en el módulo (1) para la regeneración automática de señal basados en el comportamiento estadístico de esta. Antes de la reparación, también se realiza en este módulo el cálculo de las variables secundarias (hs1-3). En este módulo, además del cálculo de las variables secundarias y de la reparación de datos perdidos, también se realiza la sincronización de los datos para ajustar las tasas de muestreo de las distintas señales. El resultado del módulo (1) es la señal (b), que tiene dos tipos de señales distintas, las de origen biométrico ( $b[1]$ ) y las de origen ambiental ( $b[2]$ ). Así,  $b = b[1] \cup b[2]$ .

El módulo (1-2) se encarga del cálculo de variables derivadas (c) y extracción de conocimiento mediante técnicas de Machina Learning y se ejecuta en paralelo al módulo (1). Las variables derivadas son rasgos o *features* de las variables biométricas primarias (h1-5) y secundarias (hs1-3) y de las variables ambientales globales (a1-4) y locales (a1-5). Estos rasgos o *features* elegidos pueden ser distintos para cada paciente, y el estudio de cuáles son mejores se automatiza para cada uno de ellos. Estos rasgos pueden ser variables temporales ( $hd(t)$ ), o valores concretos (figuras de mérito, hD). Los rasgos más comunes que se buscan en estas señales son: energía de la señal, energía en alguna banda de interés de la señal, media móvil, valores máximos, mínimos y promedios, etc. Los rasgos que varían con el tiempo  $hd = \{hd1(t), h2(t), \dots, hdH(t)\}$ , serán utilizados en el módulo (3) de entrenamiento de modelos. Nótese que, aunque no se hace referencia explícita, las señales derivadas, son la señal (c), e incluyen las de origen biométrico ( $c[1]$ ), y las de origen ambiental ( $c[2]$ ). Así,  $c = c[1] \cup c[2]$ . Los rasgos (hD) se calculan y usan el propio módulo que, junto con los datos de actividad (d3) y clínicos (d4) del paciente, dan lugar a la señal (g). La señal (g) es el resultado de la aplicación de técnicas de Fuzzy Logic o Lógica Difusa, que proporcionara criterios de clasificación para ayudar a mejorar la predicción del sistema experto (7).

A los datos ambientales (d5) también se les aplica la regeneración de señal y el cálculo de variables derivadas. Igual que las variables biométricas, se entrenaran modelos de predicción de migraña con los datos ambientales reparados ( $b[2]$ ) y con ambientales derivados ( $c[2]$ ).

Estos módulos son muy importantes, pues la bondad de los modelos obtenidos (d) depende de la calidad de los datos.

Para poder realizar el cálculo de los modelos se necesita la señal de salida, que es la señal de dolor. El módulo de supervisión del dolor (2) consiste en la lectura de los registros del dolor subjetivo del paciente. Este módulo genera una curva sintética del dolor mediante un ajuste Gaussiano bilateral de los puntos de evolución de dolor marcados por el paciente (d2). Esta evolución se registra como valores enteros sin límite superior ni inferior, que representan cambios relativos respecto al último instante marcado. Esta escala no limitada, frente a otras que sí lo son, permite generar una curva más fiel de la evolución del dolor del paciente. Dado que éste no sabe a priori cuando se alcanza ni cuanto es su máximo de dolor, este método evita tener una curva con valores saturados al máximo de una supuesta escala tradicional limitada. El resultado del módulo (2) es una señal (a) relativizada a su máximo valor con el fin de normalizar todos los registros de migraña del paciente. La curva sintomática de dolor sintetizada (a) queda descrita por los parámetros  $\{(\mu1, \sigma1), (\mu2, \sigma2)\}$  que forman las semi-gaussianas. El módulo (2), así como la recogida de los datos de dolor (d2), sólo se en tiempo no real, para la creación de los modelos.

**B) Etapa de entrenamiento y validación**

Esta etapa se ejecuta fuera de línea, en tiempo no real. Durante la etapa de entrenamiento, el paciente es monitorizado por un periodo de tiempo en el que se registra un numero de migrañas (T) suficiente para entrenar los modelos. Estos algoritmos de modelado generan una curva de predicción ( $\hat{y}$ ) para cada migraña a partir de los datos multifuente recogidos. Durante el entrenamiento se compara la curva resultado de los modelos (señal den la Figura 1), con la generada (a) a partir de la sensación subjetiva de dolor (d2). La métrica utilizada para evaluar la bondad de los modelos de predicción generados es el ajuste o fit, definido como:

**Ecuación 1:**

$$fit = 100 \left( 1 - \frac{|y - \hat{y}|}{|y - media(y)|} \right),$$

donde y es la curva sintomática calculada (señal a) marcada por el paciente, e  $\hat{y}$  es la predicción.

**a) Módulo de entrenamiento (3)**

Para cada una de las migrañas registradas se entrena un modelo. Los modelos de migraña se crean con el módulo (3). Para crear los modelos de migraña se utilizan las señales biométricas reparadas (b[1]), las derivadas con variación temporal (c[1]) y la curva de dolor sintética (a). En el entrenamiento se va a realizar la búsqueda del horizonte de predicción que mejor se adapte a cada paciente. El método evalúa distintas técnicas de modelado o algoritmos; a diferencia de la patente propuesta por Geatz M y Rolger R., que sólo se basa en Redes Neuronales Artificiales (Artificial Neural Networks, en inglés), nuestra propuesta y trabajo previo ha demostrado que se han de evaluar distintas técnicas de modelado para cada paciente, y elegir la mejor de todas ellas. Los modelos son funciones lineales, o no, que tienen como variables de entrada las señales biométricas primarias, secundarias o alguno de los rasgos calculados (todas ellas englobadas en los conjuntos de variables b[1] y c[1]), y cuyo resultado es una predicción (d) de la evolución de la crisis de migraña a un horizonte dado.

**Ecuación 2:**

$$\hat{y}(t) = f([h1(t), h2(t), \dots, hs1(t), \dots, hs3(t), hd1(t), \dots, hdH(t)])$$

La Ecuación 2 representa la curva sintomática predicha  $\hat{y}(t)$  como función de las variables biométricas primarias (h), secundarias (hs) o derivadas (hd) que varían en el tiempo, todas ellas contenidas en la señal (b[1]).

Algunos esquemas de modelado o algoritmos válidos que se usan con éxito son: Ecuaciones de Espacio de Estados (State-Space Equations), Redes Neuronales Artificiales o Programación Genética (Genetic Programing). Sirva de ejemplo una ecuación (Ecuación 3) genérica de un sistema de espacio de estados de orden nx:

**Ecuación 3:**

$$x[k+1] = Ax[k] + Bu[k] + w[k]$$

$$v[k] = Cx[k] + Du[k] + v[k]$$



Donde  $y[k]$  es la salida en el instante  $k$ , que depende del estado actual,  $x[k]$ , y una matriz,  $C$ . El orden del sistema,  $n_x$ , lo determina la dimensión de  $x[k]$ . La variable  $v[k]$  es la innovación o parte no explicada que se añade a la predicción, idealmente ruido blanco incorrelado con las variables de entrada,  $u[k]$ . La salida también puede depender de las entradas en ese mismo instante, a través del vector  $D$ , que pondera el vector de variables de entrada,  $u[k]$ . El estado siguiente del método lo define la igualdad de  $x[k+1]$ . La matriz de transición de estados ( $A$ ) pondera la dependencia entre estados, mientras que la matriz de pesos de las variables ( $B$ ) fija la dependencia con las variables de entrada,  $u[k]$ ,  $w[k]$  es, idealmente, ruido blanco incorrelado con el estado actual, y es la parte no explicada o error que se comete en el paso de un estado a otro.

Esta invención propone generar distintos modelos para distintos conjuntos de variables de entrada con el fin de, posteriormente, desarrollar una jerarquía de selección de modelos según los sensores o variables disponibles. Esta jerarquía subyace en la idea de crear un método robusto, tolerante a fallos y a caídas parciales de sensores. Al final de la Etapa de Entrenamiento se tienen  $M_d$  modelos diferentes entrenados y para cada combinación diferente de variables biométricas de entrada, con  $d = 1, 2, \dots, N$ ,  $N$  pueden ser una o varias migrañas. La cantidad de modelos  $M_d$  generados depende del tipo de algoritmo seleccionado y de sus parámetros.

Otro conjunto de modelos (independientes de las variables biométricas) es también entrenado con el uso de las variables ambientales (conjuntos  $b[2]$  y  $c[2]$ ). Los modelos de predicción basados en variables ambientales son modelos de grano grueso, y tienen menos definición temporal que las predicciones basadas en variables biométricas; por ello, estas predicciones solo serán usadas en el módulo decisor (7).

#### **b) Módulo de validación y selección de modelos (4 y 4-1)**

El módulo (4) busca los mejores modelos para predecir las migrañas del paciente usando técnicas de Validación Cruzada o Cross Validation. Cada modelo  $M_d$ , (obtenido del conjunto  $M_d$ ), con  $i = 1, \dots, d$ , se valida prediciendo las migrañas restantes no usadas en la combinación  $N$ -ésima que creó dicho modelo. Las validaciones se realizan a un horizonte de predicción que no tiene por qué coincidir con aquél con el que fue entrenado el modelo, si no que se buscara el más lejano y con mejores resultados de predicción.

La validación supone comprobar cómo se ajustan (según el *fit*) cada uno de estos modelos a la predicción de otras migrañas. El resultado de este módulo (e) es un conjunto de modelos que se ordenarán y almacenarán en el módulo (4-1), para dar como resultado final un lote o conjunto de los  $M_{\text{mejores}}$  modelos (señal  $f$ ) que mejor predicen las migrañas del paciente en cuestión, si  $M_d > 1$ . Los criterios de selección son: el horizonte de predicción, la robustez del modelo frente a caída de sensores o saturación de la señal y la complejidad u orden del modelo. La selección de un conjunto de modelos, en lugar de solamente uno, da una mayor estabilidad al método y mitiga el uso de modelos con sobreajuste u overfitting.

Para cada combinación diferente de variables biométricas ( $b[1]$  y  $c[1]$ ) de entrada se tiene, finalmente, un lote de modelos. El mismo proceso se sigue para las variables ambientales ( $b[2]$  y  $c[2]$ ).

#### **C) Etapa de predicción en tiempo real. Sistema experto**

Esta etapa se ejecuta en bucle en tiempo real y los datos pueden seguir enviándose a los servidores, o no. Si se envían, se podrá tener un control en tiempo real del estado del

paciente, y en caso de falsos negativos en las predicciones, se dispondría de un registro para poder comprobar cómo ocurrieron dichos fallos. Con el lote de modelos de cada paciente se lleva a cabo la predicción de las crisis de migraña haciendo uso de las variables biométricas primarias, secundarias y/o derivadas. Los pasos en los que se ejecuta la predicción se detallan a continuación.

#### a) Sistema de Selección de Modelos Dependiente de los Sensores (SMDS<sup>2</sup>) (5)

Este módulo proporciona robustez al método por adaptación, y no por redundancia o una alta cantidad de modelos entrenados. Las migrañas de cada paciente pueden estar definidas por conjunto de variables ( $v_1, v_1 = b$  u  $c$ ) distinto al de otro paciente; además, en un contexto de monitorización ambulatoria, el fallo de los sensores por indisponibilidad o saturación es un mal recurrente. En este escenario, se define una jerarquía o criterio de selección de modelos por paciente y dependiente de las variables de entrada necesarias y disponibles. Esta adaptación es la que hace robusto al método.

Tras la validación y selección de los modelos de un paciente se sabe qué variables de entrada son las que mejor definen sus migrañas. En este caso, se utilizan los modelos elegidos y que tienen como entrada esa combinación de variables ( $\{M_{\text{mejores}}, v_1\}$ ). Si por fallo o rotura uno de los sensores necesarios no está disponible, se pasa al siguiente conjunto de modelos con mejor ajuste y que no dependan de dicho sensor ( $\{M_{\text{mejores}}, v_2\}$ ).

Este módulo, por tanto, indica el conjunto de modelos del módulo (4-1) a usar en (6), tanto para variables biométricas como para variables ambientales.

#### b) Predicción y combinación lineal de modelos (6)

Haciendo uso de los modelos obtenidos de (5) y con las señales biométricas ( $b[1]$  y  $c[1]$ ) se va a realizar la predicción de la migraña. El horizonte de predicción es el mejor que se pueda obtener con cada modelo. Cada uno de los modelos del lote (5) realiza una predicción sobre los datos de las variables biométricas necesarias ( $b[1]$  y  $c[1]$ ). En total se tienen  $M_{\text{mejores}}$  predicciones. El resultado final es una combinación lineal ( $p$ ) de todas estas predicciones. Como también se entrenan modelos de predicción a través de las variables ambientales, éstos también son utilizados para predecir, por lo que la señal ( $p$ ) es la unión de las predicciones promedio obtenidas con las entradas biométricas ( $p[1]$ ) y las ambientales ( $p[1]$ ). Así,  $p = p[1] \cup p[2]$ .

#### c) Corrección y ajuste de la predicción (7)

Con el fin de obtener las mejores predicciones, este módulo realiza una corrección a la predicción ( $p[1]$ ) a través de las variables biométricas ( $b[1]$  y  $c[1]$ ), eliminando espurios de dicha señal. Los espurios se detectan definiendo umbrales de nivel y de tiempo.

En este módulo se toman, además, decisiones sobre la predicción a través otra predicción ( $p[2]$ ) realizada con el segundo conjunto de variables ( $g$ ), que comprende: las variables ambientales ( $b[2]$ ) y ( $c[2]$ ), la información obtenida con las técnicas de Data Mining y Lógica Difusa sobre los rasgos de la variables biométricas y ambientales, y la actividad y datos clínicos del paciente. Estas decisiones son ponderaciones o pesos a la predicción. El resultado es doble, por un lado una curva de predicción a un horizonte dado, y por otro una señal de aviso de inicio de dolor con probabilidad de ocurrencia.

Las variables ambientales generan predicciones a más largo plazo, y con poca precisión, pero sirven como contraste a la predicción realizada con las variables biométricas. Estos contrastes o decisiones se llevan a cabo con técnicas de Lógica Difusa (Fuzzy Logic)

previamente entrenadas para el paciente en el módulo (1-2). Este módulo presenta a su salida (i) la predicción (p) corregida, ajustada y contrastada. Se devuelve, a parte de la predicción, una decisión de en qué momento y con qué probabilidad va a ocurrir el dolor.

#### 5 **d) Actuador (8)**

El actuador es el último módulo del método, se trata de una interfaz maquina hombre (8), y realimenta al paciente la predicción realizada y corregida (i). De esta forma el paciente puede tomar la medicación con tiempo suficiente para que haga efecto y tenga una total  
 10 eficacia antes de que el dolor aparezca. La predicción también llega a los dispositivos de monitorización de variables biométricas y ambientales locales para que estos puedan evaluar si detener, o no, la monitorización durante un periodo conocido de tiempo La interfaz será la propia aplicación móvil que recolecta información de la actividad del paciente, ya que el paciente lo tendrá consigo en todo momento.

15

La novedad de esta invención radica en las siguientes características técnicas:

- Predicción personalizada de las crisis de migraña haciendo uso de variables hemodinámicas del paciente y de la actividad eléctrica cerebral. Además, usando como apoyo a la predicción, variables climatológicas y ambientales, datos clínicos e información relativa a la actividad del paciente.  
 20
- Entrenamiento personalizado de modelos para cada paciente con selección automática de variables.  
 25
- Creación de un conjunto de modelos jerárquico. Desarrollo de un método automático de selección del modelo jerárquico dependiente de las variables de entrada disponibles. Método robusto y tolerante a fallos manteniendo un cierto horizonte de predicción.  
 30
- Creación de un módulo de ayuda a la predicción y reparación de modelos que mejora la bondad de la predicción.
- Interfaz o sistema de aviso (actuador) para la ingesta eficaz del medicamento que pare el dolor de la migraña antes de que aparezca.  
 35

#### **Breve descripción de los dibujos**

Los siguientes dibujos ilustran la precedente descripción:

40

Figura 1.- Muestra el esquema de creación de modelos en tiempo no real. Este esquema se ejecuta en la fase de entrenamiento y da lugar a los modelos (f) que predecirán las migrañas de cada paciente. Los modelos se crean en el módulo (3) a través de las variables biométricas (b[1] y c[1]) y de la señal de dolor sintetizada (a). Se crean distintos  
 45 modelos para cada combinación distinta de variables Los modelos se validan en el módulo (4), de estos se elegirán los mejores (f) en orden jerárquico en el módulo (4). A la vez, el módulo (3) también entrena modelos de predicción basándose en variables ambientales (b[2] y c[2]), también para cada combinación distinta de estas variables se crean distintos modelos y se eligen los mejores.

50

Figura 2.- Muestra el esquema de modelado y predicción en tiempo real del método predicción de migrañas a través de las variables hemodinámicas del paciente y la actividad eléctrica cerebral (d1), y con apoyo de variables ambientales locales y globales (d5). Dichas variables son preprocesadas y sincronizadas en el módulo de

preprocesamiento (1) En esta etapa de predicción (en bucle) se eligen los modelos adecuados para el paciente y dependiendo de las variables disponibles en el módulo (5) y se realiza la predicción (p[1]) a través de la combinación lineal de modelos de variables biométricas en el módulo (6). La predicción llega al módulo de decisión (7) donde se eliminan los eventos espurios y, con ayuda de la predicción de las variables ambientales (p[2]) y el resultado de técnicas de Machine Learning (g), se decide si se ha detectado o no una migraña (i). La decisión llega al actuador (8), que avisa al paciente para adelantar la ingesta del medicamento y evitar el dolor.

## 10 Modo de realización de la invención

La monitorización supone el registro de un número suficiente de migrañas para la etapa de entrenamiento. Para entrenar a los algoritmos de modelado se considera que a partir de 10 episodios de migraña el entrenamiento puede ser suficiente (generalmente el tiempo de monitorización oscila entre 4 y 6 semanas). A continuación se describe una posible manera de proceder en la adquisición de datos, a título meramente indicativo y no exhaustivo.

La monitorización de las variables biométricas (d1) se lleva a cabo con dispositivos de monitorización ambulatoria comerciales. El sensor de ECG puede tener cuantas derivaciones se quiera, pero con sólo tres electrodos es suficiente para extraer el HR (hs1); en este caso, se colocaran en el plano horizontal precordial en las derivaciones V3, V4 y V5. El sensor de EDA (h1) colocado en el brazo, sirve para medir las variaciones relativas de sudoración; al igual que el sensor de temperatura superficial (h2), colocado lo más cerca posible de la axila. Una forma de adquirir el SpO2 (h3) y el PPG (h4) es mediante el uso de una pinza de oximetría colocada en algún dedo de la mano. Los electrodos de EEG se colocaran en el occipital, en los puntos de referencia OZ, O1 y O2 (según el sistema internacional 10-20). El PTT se calculará a través de las señales de ECG y PPG y aplicando alguna de los métodos bibliográficos (Yoon Y, Cho JungH, Yoon Gilwon, *Non-constrained Blood Pressure Monitoring Using ECG and PPG for Personal Healthcare*. 2009; 33(4):261-266). El HR se puede calcular en intervalos de 20 segundos con solapamiento de 10 segundos. El qEEG es la energía de las bandas Alpha, Beta, Gamma, Delta y Theta en intervalos no solapados de 20 segundos.

Al mismo tiempo que se registran las variables biométricas (d1), se registran las variables ambientales (d5) locales y globales. Las variables ambientales globales se toman de la zona geográfica correspondiente a la localización del paciente, y se puede hacer uso del servicio nacional de meteorología. Las variables ambientales locales se monitorizan a través de una estación meteorológica siempre cerca del paciente. Habrá de tenerse en cuenta la buena sincronización de todos los datos, para ello puede hacerse uso de un teléfono móvil inteligente que capture todos los datos meteorológicos. La sensación subjetiva del dolor (d2) se registra a través de una aplicación móvil. El paciente indica el inicio y comienzo del dolor, así como la evolución subjetiva de éste. Con la misma aplicación móvil se registra la actividad del paciente (d3) y además se tiene conocimiento de alguno de sus datos clínicos relevantes (d4) para el estudio, como el peso, la edad, el sexo o enfermedades relacionadas con la migraña. Todos los datos (d1-d5) recogidos durante el la etapa de entrenamiento son preprocesados (1 y 1-2) y utilizados para entrenar modelos de migraña en (3).

Tanto el entrenamiento de los modelos, como la validación (4), se realizan en tiempo no real en equipos de alta capacidad de cómputo. El resultado de la etapa de entrenamiento es un conjunto de modelos diferente para cada combinación de variables posible (f). Los modelos se entrenan mediante técnicas supervisadas, donde las entradas son las variables procesadas, y la salida a ajustar es el dolor subjetivo del paciente preprocesado

en (2). Se entrenarán modelos para todas las combinaciones posibles de variables de entrada. En validación, se ordenarán y se elegirán los mejores para ser usados en la etapa de predicción en tiempo real.

- 5 En la etapa de predicción en tiempo real, se usa el sistema de selección de modelos dependiente de los sensores (5) para seleccionar las variables de interés de cada paciente y el conjunto jerárquico de modelos (f-2) dependiendo de los sensores disponibles. Para ello hay que conocer en cada momento el estado de los sensores, y si hay alguno no disponible, se cambiará de modelos. Una vez se tienen los modelos  
10 elegidos, éstos se aplican uno por uno sobre las variables de entrada, dando lugar a un conjunto de predicciones; la predicción final (p) se calcula en (6) como la combinación lineal de dichas predicciones El horizonte al que se realiza la predicción dependerá de la calidad del modelo obtenido, por ejemplo 30 minutos. El módulo de corrección y ajuste de la predicción (7) elimina los espurios de predicción según criterios de duración y nivel de la detección; de esta manera se consiguen eliminar posibles falsas alarmas. Se aplican  
15 además criterios de decisión (g) para ponderar la respuesta. Los criterios de decisión ponderan la predicción obtenida de las variables biométricas. Estas ponderaciones son el resultado de los algoritmos de Lógica Difusa que, basados en el conocimiento de las variables ambientales y de la actividad del paciente, regulan la predicción, por ejemplo atenuando o aumentando los niveles de ésta Finalmente, la predicción (i) es transmitida  
20 al paciente a través del módulo actuador (8, el dispositivo móvil) para que este pueda adelantar la ingesta del medicamento contra el dolor de migraña, antes de que este comience.
- 25 El reentrenamiento de los modelos puede llevarse a cabo de manera automática en un periodo de transición en el que, se sigue en la etapa de predicción en tiempo real, pero se va actualizando el conjunto de modelos del paciente. El reentrenamiento será necesario cuando el paciente encuentre que las predicciones ya no son correctas o una evaluación clínica lo considere oportuno. En tiempo real los pacientes no marcarán la evolución de su dolor (d2), por lo que el único registro de fallos en la predicción que se pueden tener  
30 será el de los falsos negativos (migrañas que no fueron detectadas).

35 El hardware de los dispositivos de monitorización ha de tener la capacidad de cómputo suficiente para poder muestrear las variables a la tasa de muestreo requerida y realizar el envío de los datos de manera inalámbrica. La capacidad de detener la monitorización cuando sean conscientes del estado de la predicción también debe ser soportada por el hardware y el firmware de los dispositivos.

40 La presente invención tiene su aplicación en el ámbito de dispositivos médicas para la alerta temprana del dolor de migraña. Cada vez está más extendida e instaurada la red de dispositivos electrónicos de monitorización ambulatoria de salud validados para uso médico: además su portabilidad y la duración de las baterías de éstos van en aumento. La interfaz máquina-hombre de alerta a los pacientes se realiza a través de un terminal móvil inteligente, tan común en nuestros días. Por todo ello, la presente invención puede  
45 tener un uso inmediato en la monitorización de pacientes migrañosos para predicción de sus crisis.

50 Esta invención permite a los migrañosos realizar la ingesta adelantada de la medicación contra el dolor de migraña para que éste tenga un total efecto y poder llegar a evitar así la fase del dolor de la migraña. El uso de este método aumenta la calidad de vida de los pacientes, así como la reducción de los costes directos e indirectos que ocasiona la enfermedad a nivel mundial.

**REIVINDICACIONES**

1. Método para la determinación del nivel de activación del sistema trigémino-vascular basado en la monitorización de variables biométricas que comprende la ejecución de las siguientes fases:

a. Monitorización de variables biométricas y ambientales y nivel subjetivo de activación del sistema trigémino-vascular para entrenamiento de modelos, estructurado en las siguientes subfases:

i. Preprocesado de las señales mediante técnicas estadísticas basadas en el conocimiento de la historia de cada señal, sus valores siguientes y su distribución (media y desviación típica, entre otros)

ii. Objetivación de la medida subjetiva del nivel de activación del sistema trigémino-vascular mediante normalización de niveles y ajuste Gaussiano bilateral con referencia al máximo nivel registrado.

b. Ampliación del conjunto de variables significativas para entrenamiento de los modelos a través de las siguientes subfases:

i. Generación de señales secundarias

ii. Generación y selección de rasgos de las señales adquiridas y de las señales secundarias.

c. Estimación en del nivel de activación del sistema trigémino-vascular a partir de las variables monitorizadas, las variables secundarias y los rasgos generados según las siguientes subfases:

i. Generación de grupos de variables, combinaciones de, como mínimo, dos de ellas.

ii. Entrenamiento de los modelos, uno por cada grupo de variables de entrada y con referencia al nivel de activación objetivado.

iii. Elección de los modelos según las variables de entrada utilizadas y el nivel de similitud de la señal que produzcan ( $\hat{y}$ ) con el nivel de objetivado ( $y$ ) expresados en la siguiente fórmula:

$$fit = 100 \left( 1 - \frac{\|y - \hat{y}\|}{\|y - media(y)\|} \right)$$

iv. A partir de las variables disponibles y del modelo elegido, se obtiene, como salida de este, una primera estimación del nivel de activación del sistema trigémino-vascular.

d. Reducción del error de estimación del nivel de activación del sistema trigémino-vascular mediante el uso de un segundo conjunto de variables, el cual puede emplear estrategias de conocimiento experto, como Data Mining y/o Lógica Difusa, para la corrección y ajuste del nivel de activación del sistema trigémino vascular estimado.

2. Método según la reivindicación 1 para la monitorización de variables biométricas hemodinámicas, electroencefalograma occipital, señales climatológicas del entorno y señales ambientales locales para su envío a una plataforma de almacenamiento cloud para su procesado.

5

3. Método según las reivindicaciones anteriores en el que el procesamiento de datos se estructura en la siguientes subfases:

a. Sincronización de las distintas señales con marcas de tiempo de todos los datos.

10

b. Eliminación de datos fuera de rango y filtrado de las señales.

c. Aplicación de técnicas de regeneración automática de señal basadas en el comportamiento estadístico de la señal.

15

d. Diezmado de las señales para reducir la cantidad de datos de entrada para los modelos de la Reivindicación 1.

e. Objetivación del nivel de activación del sistema trigémino-vascular mediante una escala de nivel no limitada y de un mecanismo de ajuste Gaussiano continuo de valores discretos subjetivos del nivel de activación del sistema trigémino-vascular.

20

4. Método según las reivindicaciones anteriores **caracterizado** por la generación de señales secundarias y rasgos característicos de las señales que se desarrolla en las siguientes subfases:

25

a. Cálculo del ritmo cardiaco (HR) a través de la cuenta del número de eventos de la señal ECG en ventanas de tiempo de 20 segundos con solapamiento de 10 segundos mediante la definición de tiempos de espera entre picos y criterios de decisión de nivel para la no detección de falsos positivos.

30

b. Cálculo del tiempo de tránsito entre pulsos (PTT) para determinación de la presión arterial mediante funciones de regresión calculadas con los picos detectados de la señal de ECG y PPG.

35

c. Cálculo de la señal de qEEG a través del cálculo de la energía del filtrado paso banda sin solapamiento de la señal de EEG.

5. Método según las reivindicaciones anteriores **caracterizado** por un Sistema de Selección de Modelos Dependiente de los Sensores (SDMS2) consistente en la prelación de modelos de estimación del nivel de activación del sistema trigémino-vascular el cual puede ser realizado mediante un mecanismo basado en la confianza estadística.

40

6. Método según las reivindicaciones anteriores **caracterizado** por la combinación lineal del conjunto de modelos enunciados en la Reivindicación 5.

45

7. Método según las reivindicaciones anteriores en el que la reducción del error de estimación en la Reivindicación 1 se desarrolla en tres subfases:

a. Detección y eliminación de eventos mediante la definición de un umbral por el cual, aquellos eventos que no determinen un nivel de activación del sistema trigémino-vascular con un índice mayor del 50% con respecto al máximo, serán eliminados.

50

- 5 b. Detección y eliminación de eventos basados en tiempo mediante definición de un umbral temporal de 60 minutos, en el cual, los eventos que superen el umbral de nivel pero tengan una duración menor que el umbral de tiempo serán eliminados: mientras que los eventos que se encuentren a una distancia menor que este umbral de otro evento, se considerarán el mismo.
- 10 c. Aplicación de técnicas de conocimiento experto, como algoritmos de lógica difusa, para otorgar niveles de confianza a los eventos de activación del sistema trigémino-vascular en grado de realimentar la señal al sistema de monitorización.
- 15 8. Método según la reivindicación 1 en el que la monitorización de variables biométricas obtenida mediante sensores se desarrollaran las siguientes subfases:
- 15 a. La detección del estado podrá realizarse mediante decisión tomada sobre la estadística de los datos registrados en instantes anteriores.
- b. Si un sensor no está disponible, no se elegirán los modelos que incluyan variables de él dependientes.
- 20 9. Método según la reivindicación 1 basado en equipos móviles que comunican la información a los dispositivos de monitorización.



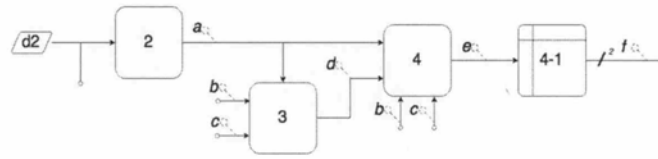


Figura 1

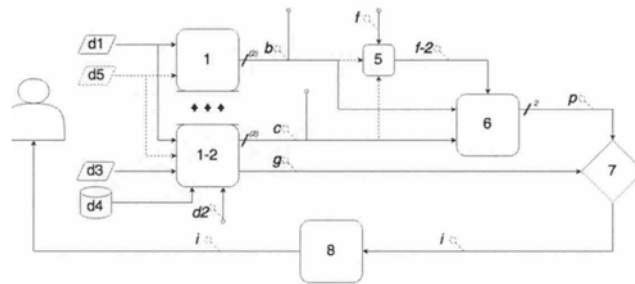


Figura 2